

EDICIONES UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

DIRECCIÓN: Raquel ÁLVAREZ, Universidad de Salamanca, Spain

COMITÉ EDITORIAL: Antonio MURO ÁLVAREZ, Universidad de Salamanca, Spain
Raquel ÁLVAREZ, Universidad de Salamanca, Spain
Ana Isabel MORALES MARTÍN, Universidad de Salamanca, Spain
Alfonso Jesús DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ, Universidad de Salamanca, Spain

AYUDANTE DE DIRECCIÓN: Myriam GONZÁLEZ DÍAZ, Universidad de Salamanca, Spain

COMITÉ CIENTÍFICO: Raquel ÁLVAREZ, Universidad de Salamanca, Spain
Antonio MURO ÁLVAREZ, Universidad de Salamanca, Spain
Ana Isabel MORALES MARTÍN, Universidad de Salamanca, Spain
Alfonso Jesús DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ, Universidad de Salamanca, Spain

CORRECTOR DE ORIGINALES: Iván PÉREZ MIRANDA, Spain

SECRETARÍA DE REDACCIÓN: Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca
Campus Miguel de Unamuno, s/n - 37008 Salamanca, España

El comité científico de *FarmaJournal* quiere agradecer la colaboración durante el proceso de revisión de los artículos de investigación publicados en este número, a los siguientes profesores de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca:

María Jesús Almendral Parra, Francisco Javier Burguillo Muñoz, María Victoria Calvo Hernández, Javier Domínguez Álvarez, Montserrat Dueñas Patón, Alejandro Esteller Pérez, María del Mar Fernández de Gatta, Emilio Fernández Sánchez, Mónica García Domingo, María José García Sánchez, Luis García Sevillano, María Jesús de la Concepción Holgado Manzanera, Cristina Maderuelo Martín, Bernarda Marcos Laso, María Luisa Martín Calvo, María Rita Martín Muñoz, Gloria María Miranda García, Ana Isabel Morales Martín, Javier Muñoz González, Ana Vega Ortiz de Urbina Angoso, Rafael Peláez Lamamiec de Clairac Arroyo, María de la Concepción Pérez Melero, María del Pilar Puebla Ibáñez, Rosana Ramos Aparicio, Juan Antonio Sánchez Rodríguez, María Luisa Sayalero Marinero, Fernando Simón Martín, Cipriano Jesús Valle Gutiérrez y Santiago Vicente Tavera

FARMAJOURNAL es una revista científica en español sobre farmacología, de periodicidad semestral y en la que los artículos recibidos son evaluados por revisores y posteriormente aprobados por un tribunal docente.

Los trabajos publicados pueden consultarse en: «eUSAL Revistas» <<http://revistas.usal.es/index.php/farmajournal/>>, Gredos <<http://gredos.usal.es/jspui/handle/10366/4666>>, Dialnet.

REALIZA: Jásen Proyectos Editoriales - www.jasernet.com

ÍNDICE

EDITORIAL

Antonio MURO, Innovation in Pharmacy: Advances and Perspectives	21-22
---	-------

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Pablo ARENALES; María José GARCÍA SÁNCHEZ, <i>Bases farmacocinéticas de la monitorización de imatinib en pacientes oncológicos</i>	25-33
Andrés BLANCO CÁCERES; Ramona MATEOS, <i>Estudio epidemiológico de sobrepeso y obesidad en adolescentes</i>	35-56
Irene FLORES MORALES; Aránzazu ZARZUELO CASTAÑEDA, <i>Diseño, elaboración y control de un cosmético corporal para pieles con dermatitis</i>	57-66
Irene GALÁN; Paula GARCÍA-FRAILE; Raúl RIVAS, <i>Estudio de genes implicados en la formación de biofilms con potencial implicación en la patogenicidad bacteriana utilizando librerías de mutants Tn5</i>	67-76
Sofía FRAILE OLEAGA; José Germán SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ; Jonás Samuel PÉREZ-BLANCO; María VICTORIA CALVO, <i>Diseño de un modelo poblacional para la monitorización farmacocinética de infliximab en enfermedad inflamatoria intestinal</i>	77-85
Marina GOROSTIOLA GONZÁLEZ; María José GARCÍA SÁNCHEZ; María Dolores SANTOS BUELGA, <i>Predicción «in silico» de la absorción de fármacos en pacientes celíacos</i>	87-97
Ana LÓPEZ PÉREZ; Susana GONZÁLEZ MANZANO, <i>Determinación de la composición fenólica del grano de eragrostis tef</i>	99-110
Alicia PASTOR LOZANO; David GARCÍA GONZÁLEZ; Ana M. ^a MARTÍN SUÁREZ; Ramón ARDANUY ALBAJAR; Juan Florencio MACÍAS NÚÑEZ; M. ^a Victoria Calvo HERNÁNDEZ, <i>Diseño y validación de una ecuación para la dosificación inicial de vancomicina en pacientes ancianos</i>	111-119
Rocío PRIETO; María Jesús PARIENTE, <i>Beneficios de la implantación de Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD) en oficina de farmacia; El Encinar, octubre 2016 - Febrero 2017</i>	121-131

ÍNDICE

María Luisa BRIZ MARTÍN; Aránzazu ZARZUELO CASTAÑEDA; Adela SÁNCHEZ ÁVILA; *Desarrollo y evaluación de una formulación oftálmica de atropina al 0,01%* 133-142

CONFERENCIAS DE LA ACADEMIA DE FARMACIA DE CASTILLA Y LEÓN

F. PÉREZ-LLAMAS; M. AVILÉS; J. F. LÓPEZ; J. C. BARAZA; S. ZAMORA, *Prevención del riesgo cardiovascular y metabólico en el adolescente* 145-150

M.^a Jesús MONTE RÍO, *Buscando el defecto genético en la enfermedad hepática: dos casos clínicos* 151-153

INDEX

EDITORIAL

Antonio MURO, *Innovation in Pharmacy: Advances and Perspectives*..... 21-22

RESEARCH REPORTS

Pablo ARENALES CÁCERES; María José GARCÍA SÁNCHEZ, *Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib in Oncologic Patients* 25-33

Andrés BLANCO; Ramona MATEOS, *Epidemiological Study of Overweight and Obesity in Adolescents*..... 35-56

Irene FLORES MORALES; Aránzazu ZARZUELO CASTAÑEDA, *Design, Development and Control of a Cosmetic Body for Skins with Dermatitis*..... 57-66

Irene GALÁN; Paula GARCÍA-FRAILE; Raúl RIVAS, *Study of genes involved in biofilm formation with potential involvement in the pathogenesis bacterial using Tn5 mutants libraries* 67-76

Sofía FRAILE OLEAGA; José Germán SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ; Jonás Samuel PÉREZ-BLANCO; María Victoria CALVO, *Development of a Pharmacokinetic Population Model for Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab in Inflammatory Bowel Diseases* 77-85

Marina GOROSTIOLA GONZÁLEZ; María José GARCÍA SÁNCHEZ; María Dolores SANTOS BUELGA, *In Silico Prediction of Drug Absorption in Celiac Disease*.. 87-97

Ana LÓPEZ PÉREZ; Susana GONZÁLEZ MANZANO, *Determination of the Phenolic Composition of Eragrostis Tef*..... 99-110

Alicia PASTOR LOZANO; David GARCÍA GONZÁLEZ; Ana M.^a MARTÍN SUÁREZ; Ramón ARDANUY ALBAJAR; Juan Florencio MACÍAS NÚÑEZ; M.^a Victoria CALVO HERNÁNDEZ, *Design and Validation of Equation for Vancomycin Initial Dosing in Elderly Patients*..... 111-119

Rocío PRIETO; María Jesús PARIENTE, *Benefits of the Implementation of Personalised Medication Dosage Systems (PMDS) in Community Pharmacy; El Encinar, October 2016 – February 2017* 121-131

INDEX

María Luisa BRIZ MARTÍN; Aránzazu ZARZUELO CASTAÑEDA; Adela SÁNCHEZ ÁVILA; *Development and Evaluation of a 0,01% Atropine Ophthalmic Formulation*..... 133-142

CONFERENCES OF THE CASTILLA AND LEON PHARMACY ACADEMY

F. PÉREZ-LLAMAS; M. AVILÉS; J. F. LÓPEZ; J. C. BARAZA; S. ZAMORA, *Prevention of Cardiovascular and Metabolic Risk in Adolescents*..... 145-150

M.^a Jesús MONTE RÍO, *Looking for the Genetic Defect in Liver Disease: Two Clinical Cases*..... 151-153

ÍNDICE ANALÍTICO

ARENALES CÁCERES, PABLO; GARCÍA SÁNCHEZ, MARÍA JOSÉ

BASES FARMACOCINÉTICAS DE LA MONITORIZACIÓN DE IMATINIB EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 25-33

RESUMEN: El imatinib, fármaco inhibidor de la proteína tirosina kinasa BCR-ABL1, presenta una alta variabilidad farmacocinética interindividual, presentando un elevado rango de concentraciones mínimas (C_{min}) en el equilibrio tras la administración de dosis estándar. Se han determinado mediante HPLC-MS las C_{min} en 16 pacientes del Hospital Clínico de Salamanca con Leucemia mieloide crónica, estimándose en ellos los parámetros farmacocinéticos por métodos bayesianos. Se aplicaron dos softwares de farmacocinética clínica: PKs y WinPKs (en desarrollo) en los que se implementaron tres modelos farmacocinéticos poblacionales. Se estimaron: volumen aparente de distribución, aclaramiento plasmático, semivida de eliminación, constante de eliminación y área bajo la curva. Esta información permite, caso de ser necesario, realizar un ajuste posológico, estableciendo la dosis de mantenimiento y la frecuencia de administración más adecuadas para alcanzar C_{min} en el equilibrio seguras y eficaces. No se han encontrado diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos estimados aplicando los tres modelos poblacionales utilizados y los resultados obtenidos ponen de manifiesto una elevada variabilidad interindividual en el comportamiento farmacocinético de los pacientes, lo que justifica el uso de su monitorización como una estrategia útil para ayudar a optimizar la posología en pacientes que no respondan de forma óptima al tratamiento.

Palabras clave: imatinib; monitorización de fármacos; modelos farmacocinéticos poblacionales; parámetros farmacocinéticos; PKs; WinPKs.

BLANCO, ANDRÉS; MATEOS, RAMONA

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE SOBREPESO Y OBESIDAD EN ADOLESCENTES

FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 35-56

RESUMEN: El sobrepeso es una enfermedad cada vez más frecuente entre niños y adolescentes, este crecimiento tan elevado se debe a un tipo de alimentación y estilo de vida cada vez menos saludable.

Este trabajo describe las características de 2 grupos de población divididos según edad en niños y adolescentes, a los que se les hizo una encuesta autoaplicada de 23 preguntas de donde se extrajeron los datos para responder a preguntas como ¿En qué grupos de población hay más prevalencia de sobrepeso y obesidad? ¿Qué factores son los más influyentes en el sobrepeso? ¿Hay relación entre el IMC y el tiempo dedicado a la actividad física? ¿Influye el hábito tabaquico en el sobrepeso?

Palabras clave: obesidad; sobrepeso; niños; adolescentes.

FLORES MORALES, IREN; ZARZUELO CASTAÑEDA, ARÁNZAZU
DISEÑO, ELABORACIÓN Y CONTROL DE UN COSMÉTICO CORPORAL PARA PIELES CON DERMATITIS
FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 57-66

RESUMEN: El aumento de los casos de dermatitis atópica, junto a la elevada prevalencia de los efectos adversos derivados del tratamiento prescrito, han incrementado el conocimiento por parte de la población sobre la necesidad de llevar a cabo los cuidados cutáneos necesarios para prevenir un nuevo brote. El farmacéutico, como profesional sanitario, puede ofrecer productos personalizados a través de la formulación magistral y la cosmética. Este trabajo recoge el diseño y la elaboración de un producto cosmético base, que puede sufrir diferentes modificaciones, para individualizar y adaptar el tratamiento a las necesidades de cada paciente, y el ensayo de estabilidad que se le realiza durante los 3 meses posteriores a su elaboración. Además, recoge los resultados obtenidos tras su aplicación en varios pacientes y una guía que incluye medidas de mantenimiento para evitar la aparición de la sintomatología característica de la dermatitis.

Palabras clave: dermatitis atópica; xerosis; formulación magistral; cosmética personalizada.

GALÁN, IRENE; GARCÍA-FRAILE, PAULA; RIVAS, RAÚL
ESTUDIO DE GENES IMPLICADOS EN LA FORMACIÓN DE BIOFILMS CON POTENCIAL IMPLICACIÓN EN LA PATOGENIA BACTERIANA UTILIZANDO LIBRERÍAS DE MUTANTS Tn5
FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 67-76

RESUMEN: La formación de biofilms es importante en la patogenicidad de un gran número de bacterias. *Escherichia coli*, es un bacilo gram-negativo, facultativamente anaeróbico y coliforme comúnmente encontrada en el intestino de muchas especies animales. La mayoría de las cepas de *E. coli* no son patógenas, pero algunos serotipos pueden causar enfermedades graves en sus hospedadores. El desarrollo del biofilm de *E. coli* es un proceso complejo y significativo tanto en enfermedades como en aplicaciones de ingeniería. Por lo tanto, la identificación de genes implicados en el proceso de formación de biofilm presenta un interés alto. Por ello, mediante la inserción del transposón Tn5,

hemos creado una colección de 40 mutantes de la cepa de *E.coli* DH5 α , para estudiar la posible implicación de los genes mutados en la formación de biofilm en esta bacteria. El descubrimiento de los genes implicados en la formación de biofilm de *E.coli* podrá ser de utilidad en futuras investigaciones de fármacos indicados contra infecciones causadas por esta bacteria.

Palabras clave: *Escherichia coli*; patogénesis; Tn5; biofilm; mutación.

FRAILE OLEAGA, SOFÍA; SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ, JOSÉ GERMÁN; SAMUEL, JONÁS
PÉREZ-BLANCO; MARÍA VICTORIA CALVO

DISEÑO DE UN MODELO POBLACIONAL PARA LA MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE
INFLIXIMAB EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 77-85

RESUMEN: Los fármacos anti-TNF han revolucionado el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal mejorando la sintomatología, y la progresión de la enfermedad, influyendo todo ello en la calidad de vida del paciente. La respuesta individual a infliximab puede verse influenciada por su farmacocinética e inmunogenicidad, de modo que la monitorización terapéutica de las concentraciones del fármaco puede guiar estos tratamientos biológicos. Sin embargo, hay una gran controversia debido a que todavía no existe un consenso claro a la hora de definir el rango terapéutico y el momento más adecuado para la realización de la monitorización. El objetivo del estudio es justificar la monitorización farmacocinética de infliximab y diseñar un modelo poblacional preliminar para la monitorización e individualización farmacocinética en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Palabras clave: Infliximab; Modelo Poblacional; Monitorización; Farmacocinética; Anti-TNF.

GOROSTIOLA GONZÁLEZ, MARINA; GARCÍA SÁNCHEZ, MARÍA JOSÉ; SANTOS BUELGA,
MARÍA DOLORES

PREDICCIÓN «IN SILICO» DE LA ABSORCIÓN DE FÁRMACOS EN PACIENTES CELIACOS

FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 87-97

RESUMEN: La disfunción gastrointestinal presente en la enfermedad celiaca induce alteraciones en la absorción oral de fármacos. No obstante, las causas permanecen relativamente desconocidas. El objetivo del estudio fue determinar mediante métodos *in silico* los factores más propensos a alterar la absorción en pacientes celiacos. Se utilizó una herramienta de simulación –Simcyp V14– para predecir alteraciones en la absorción. Se recogieron datos de pH luminal intestinal y tiempo de vaciamiento gástrico de la bibliografía para generar cuatro poblaciones virtuales (celiaca y control). Se estudiaron cuatro fármacos (desipramina, clozapina, digoxina y warfarina) con diferentes propiedades

físico-químicas. Se llevaron a cabo dieciséis simulaciones, divididas en dos bloques, para analizar independientemente la influencia de los factores pH y tiempo de vaciamiento gástrico. Los perfiles de absorción se compararon contrastando C_{max}, t_{max} y AUC. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p<0,01) entre las poblaciones celiaca y control en base a diferencias en el pH luminal intestinal. No obstante, se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p<0,01) en t_{max} atribuidas a diferencias en el tiempo de vaciamiento gástrico para todos los fármacos estudiados. Se precisan estudios posteriores para determinar la relevancia clínica de estos resultados, y analizar otros posibles factores involucrados.

Palabras clave: Enfermedad celiaca; farmacocinética; absorción; in silico; Simcyp.

LÓPEZ PÉREZ, ANA; GONZÁLEZ MANZANO, SUSANA

DETERMINACIÓN DE LA COMPOSICIÓN FENÓLICA DEL GRANO DE ERAGROSTIS TEF

FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 99-100

RESUMEN: *Eragrostis tef* es un cereal etíope con grano comestible. Se distinguen dos variedades comerciales de teff definidas por el color de su semilla; netch (blanco) y yey (rojo / marrón). El reciente interés surgido en países occidentales por el teff se sustenta en su composición libre de gluten y en sus apreciadas ventajas nutricionales. El presente trabajo tiene como objetivo la caracterización del perfil polifenólico del grano de *Eragrostis tef*. Para ello, se han identificado y cuantificado los compuestos fenólicos presentes en las dos variedades, mediante cromatografía líquida de alta eficacia en fase reversa, con doble detección por espectrofotometría de diodo y espectrometría de masas (HPLC-DAD-MS). La bibliografía revisada describe los polifenoles presentes en *Eragrostis tef* como no flavonoides. En contraposición, en este estudio se han identificado flavonas, en concreto, derivados de luteolina y apigenina. El número de flavonas tentativamente identificadas en este trabajo ha sido de 10, casi todas ellas identificadas por primera vez.

Palabras clave: Eragrostis tef; cereal; polifenoles; flavonas; HPLC-MS.

PASTOR LOZANO, ALICIA; GARCÍA GONZÁLEZ, DAVID; MARTÍN SUÁREZ, ANA M.^a; ARDANUY ALBAJAR, RAMÓN; MACÍAS NÚÑEZ, JUAN FLORENCIO; CALVO HERNÁNDEZ, M.^a VICTORIA
DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UNA ECUACIÓN PARA LA DOSIFICACIÓN INICIAL DE VANCOMICINA EN PACIENTES ANCIANOS

FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 111-119

RESUMEN: La población anciana precisa de un ajuste de dosis en la mayoría de fármacos, especialmente aquellos eliminados por excreción renal, como vancomicina. El valor HUGÉ permite diferenciar la presencia o ausencia de enfermedad renal crónica en mayores de 70 años. El objetivo de este estudio fue obtener una ecuación para la dosificación de vancomicina incorporando el valor HUGÉ como método predictivo de la dosis inicial de

estos pacientes. La ecuación se diseñó en una primera fase con datos retrospectivos de 70 pacientes, seguida de una fase de validación retrospectiva con 40 pacientes, comparándose así la predicción de nuestra ecuación con el método PKS® basado en el aclaramiento de creatinina. Mediante regresión lineal múltiple se obtuvo la ecuación HUGE-VAN. Se recomienda administrar vancomicina cada 12 horas excepto si HUGE es mayor a 7,34 que se recomienda la administración una vez al día. Los parámetros obtenidos en la validación igualan o mejoran a los de PKS®. HUGE-VAN considera múltiples factores de relevancia clínica y no sólo el aclaramiento estimado de creatinina, por lo que se presenta como una alternativa prometedora en la dosificación de vancomicina en mayores de 70 años.

Palabras clave: vancomicina; dosificación; anciano; HUGE.

PRIETO ROCÍO; PARIENTE, MARÍA JESÚS

BENEFICIOS DE LA IMPLANTACIÓN DE SISTEMAS PERSONALIZADOS DE DOSIFICACIÓN (SPD) EN OFICINA DE FARMACIA; EL ENCINAR, OCTUBRE 2016 - FEBRERO 2017
 FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 121-131

RESUMEN: La falta de adherencia al tratamiento farmacológico se presenta en los últimos años como una cuestión prioritaria de la salud pública a nivel mundial debido a sus nefastas consecuencias tales como incremento de fracasos terapéuticos y de costes sanitarios asociados.

Como medio para corregir el problema y mejorar la adherencia de la población poli-medicada crónica aparecen los Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD), de forma que el paciente pueda recoger en la OF su medicación, organizada convenientemente en blísteres multidosis semanales.

El proyecto realizado se divide en varias etapas: en primer lugar, se realiza un estudio de la proporción, causas y factores determinantes de la falta de adherencia entre la población de El Encinar mediante el diseño de una encuesta. Dicha encuesta sirve a su vez para la elección de los sujetos idóneos para recibir la medicación en dispositivos SPD, lo que permite implantar el servicio en la OF durante un total de 4 meses.

A lo largo del procedimiento se recoge la información necesaria para finalmente determinar y analizar los beneficios que pacientes, farmacéuticos, farmacias y servicios sanitarios obtienen gracias al SPD, concluyendo que efectivamente constituye una útil herramienta para facilitar la adherencia a los tratamientos.

Palabras clave: SPD (Sistema Personalizado de Dosificación); Adherencia; Atención Farmacéutica; Blíster.

BRIZ MARTÍN, MARÍA LUISA; ZARZUELO CASTAÑEDA, ARÁNZAZU; SÁNCHEZ ÁVILA, ADELA
DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UNA FORMULACIÓN OFTÁLMICA DE ATROPINA AL 0,01%
FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 133-142

RESUMEN: Introducción: El uso de colirio de atropina en bajas concentraciones (0,01%) ha resultado ser el tratamiento más eficaz para controlar la progresión de la miopía en niños. Sin embargo, no existe comercializado como tal, y por tanto, la formulación de medicamentos individualizados es alternativa para abordar dicho tratamiento.

Objetivo: Desarrollo galénico de una fórmula de sulfato de atropina 0,01%, estudio de estabilidad y validación del método analítico para la cuantificación de sulfato de atropina en las soluciones oftálmicas elaboradas.

Materiales y métodos: Estudio bibliográfico, desarrollo y elaboración de diversas fórmulas, controles y estudio de estabilidad durante dos meses a 25°C/60%HR y 5°C.

Discusión y resultados: El método analítico ha resultado ser selectivo, lineal, preciso tanto inter como intradía. El pH y la osmolaridad de las formulaciones propuestas no se modificaron al cabo de los dos meses en ninguna de ellas; no se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en la riqueza de atropina ni del conservante, durante el estudio de estabilidad.

Conclusión: Los resultados obtenidos recomiendan una formulación con tampón fosfato, ya que su pH se asemeja más al pH fisiológico y, teniendo en cuenta que se trata de un colirio de uso crónico, se aconseja, *a priori*, y sin conservante.

Palabra clave: Atropina; Colirio; Miopía; UPLC.

ANALYTIC SUMMARY

ARENALES CÁCERES, PABLO; GARCÍA SÁNCHEZ, MARÍA JOSÉ
THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF IMATINIB IN ONCOLOGIC PATIENTS
FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 25-33

ABSTRACT: El imatinib, fármaco inhibidor de la proteína tirosina kinasa BCR-ABL1, presenta una alta variabilidad farmacocinética interindividual, presentando un elevado rango de concentraciones mínimas (C_{\min}) en el equilibrio tras la administración de dosis estándar. Se han determinado mediante HPLC-MS las C_{\min} en 16 pacientes del Hospital Clínico de Salamanca con Leucemia mieloide crónica, estimándose en ellos los parámetros farmacocinéticos por métodos bayesianos. Se aplicaron dos softwares de farmacocinética clínica: PKs y WinPKs (en desarrollo) en los que se implementaron tres modelos farmacocinéticos poblacionales. Se estimaron: volumen aparente de distribución, aclaramiento plasmático, semivida de eliminación, constante de eliminación y área bajo la curva. Esta información permite, caso de ser necesario, realizar un ajuste posológico, estableciendo la dosis de mantenimiento y la frecuencia de administración más adecuadas para alcanzar C_{\min} en el equilibrio seguras y eficaces. No se han encontrado diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos estimados aplicando los tres modelos poblacionales utilizados y los resultados obtenidos ponen de manifiesto una elevada variabilidad interindividual en el comportamiento farmacocinético de los pacientes, lo que justifica el uso de su monitorización como una estrategia útil para ayudar a optimizar la posología en pacientes que no respondan de forma óptima al tratamiento.

Key words: imatinib; therapeutic drug monitoring; population pharmacokinetic models; pharmacokinetic parameters; PKs; WinPKs.

BLANCO, ANDRÉS; MATEOS, RAMONA
EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF OVERWEIGHT AND OBESITY IN ADOLESCENTS
FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 35-56

ABSTRACT: Overweight is a disease which is becoming more frequent among children and adolescents, this high growth is due to a less healthy type of nutrition and way of life.

This paper describes the characteristics of two groups of population, according to age, in children and adolescents, who did a survey of 23 questions where data were extracted in order to answer questions such as: ¿Which group of population has more prevalence of overweight and obesity? ¿What factors are the most influential in overweight? ¿Is there relation between IMC and the time spent doing physical activity? ¿Does the habit of smoking influences in overweight?

Key words: obesity; overweight; children; adolescence.

FLORES MORALES, IRENE; ZARZUELO CASTAÑEDA, ARÁNZAZU
 DESIGN, DEVELOPMENT AND CONTROL OF A COSMETIC BODY FOR SKINS WITH
 DERMATITIS
 FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 57-66

ABSTRACT: Nowadays, people are aware of the need to carry out the necessary skin care to prevent a new outbreak due to the increase in cases of atopic dermatitis and the high prevalence of adverse effects resulting from the prescribed treatment. The pharmacist, as a healthcare professional, can offer customized products through masterful formulation and cosmetics. This work collects the design and development of a base cosmetic products, which can undergo different modifications to individualize and adapt the treatment to the needs of each patient, and the stability test that is carried out during the 3 months after its elaboration. Besides, it collects the results obtained after its application in several patients and a guide that includes measures of maintenance to avoid the appearance of the characteristic symptomatology of dermatitis.

Key words: atopic dermatitis; xerosis; masterful formulation; custom cosmetics.

GALÁN, IRENE; GARCÍA-FRAILE, PAULA; RIVAS, RAÚL
 STUDY OF GENES INVOLVED IN BIOFILM FORMATION WITH POTENTIAL INVOLVEMENT IN THE
 PATHOGENESIS BACTERIAL USING Tn5 MUTANTS LIBRARIES
 FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 67-76

ABSTRACT: Biofilm formation is important in pathogenesis of a big number of bacteria. *Escherichia coli*, is a gram- negative bacterium, rod-shaped, facultatively anaerobic, coliform bacterium commonly found in the intestine of many animal species. Most *E. coli* strains are non- pathogenic, but some serotypes can cause serious diseases in their hosts. *E.coli* biofilm development is a complex process important for disease and engineering applications. Therefore, the description of genes implicated in the biofilm formation process is of utmost importance. Consequently, in this study we have grown a collection of 40 different mutants from the DH5a *E.coli* strain by using the Tn5 transposon insertion, in order to study the possible implications of the mutated genes in the biofilm formation process in this bacterium. The discovery of genes implicated in

biofilm formation in *E.coli* may serve in future investigations of drugs against infections caused by this bacterium.

Key words: *Escherichia coli*; pathogenesis; Tn5; biofilm; mutant.

FRAILE OLEAGA, SOFÍA; SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ, JOSÉ GERMÁN; SAMUEL, JONÁS PÉREZ-BLANCO; MARÍA VICTORIA CALVO

DEVELOPMENT OF A PHARMACOKINETIC POPULATION MODEL FOR THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF INFLIXIMAB IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 77-85

ABSTRACT: Anti-TNF medications have revolutionized the treatment of inflammatory bowel disease improving the symptomatology and the progress of the disease, influencing all this in the patient's quality of life. The individual response of infliximab may be influenced by his pharmacokinetic and immunogenicity so that therapeutic concentration monitoring of the drug can guide this biologic treatments. However, there is great controversy because there is still no clear consensus in defining the therapeutic range and the most appropriate time for the performance of monitoring. The aim of this study is to justify the pharmacokinetic monitoring of infliximab and to design a preliminary population model for the monitoring and pharmacokinetic individualization of the drug in patients with inflammatory bowel disease.

Key words: Infliximab; Population Model; Monitoring; Pharmacokinetic, Anti-TNF.

GOROSTIOLA GONZÁLEZ, MARINA; GARCÍA SÁNCHEZ, MARÍA JOSÉ; SANTOS BUELGA, MARÍA DOLORES

IN SILICO PREDICTION OF DRUG ABSORPTION IN CELIAC DISEASE

FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 87-97

ABSTRACT: Celiac disease is known to cause impaired oral drug absorption as a consequence of the abnormal gastrointestinal function present in such patients. Nevertheless, the causes underlying this phenomenon remain relatively uncertain. The aim of this study was to determine by means of *in silico* methods, which factors are more likely to cause absorption irregularities in celiac patients. A simulation tool –Simcyp V14– was used to predict absorption defects. Jejunum luminal pH and gastric emptying time data was collected from past reports to generate two pairs of virtual populations (celiac and control). Four drugs (desipramine, clozapine, digoxin and warfarin) with different physical-chemical properties were tested. Eight pairs of simulations were performed, divided in two sets to analyse separately the prospective influential factors pH and gastric emptying time. The absorption profiles were compared in terms of Cmax, tmax and AUC. No statistically significant differences ($p < 0.01$) were found between control and celiac populations regarding jejunal pH differences. However, statistically significant differences ($p < 0.01$)

in terms of tmax were found regarding gastric emptying time differences with all drugs tested. Further studies need to be conducted to determine the clinical relevance of these results, and to analyse other possible factors involved.

Key words: Celiac disease; pharmacokinetics; absorption; in silico; Simcyp.

LÓPEZ PÉREZ, ANA; GONZÁLEZ MANZANO, SUSANA

DETERMINATION OF THE PHENOLIC COMPOSITION OF ERAGROSTIS TEF

FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 99-100

ABSTRACT: *Eragrostis tef* is an Ethiopian cereal with edible grain. There are two commercial teff varieties defined by the color of their seed; netch (white) and qey (red / brown). The recent interest in western countries for teff is based on their gluten-free composition and their appreciated nutritional advantages. The present work aims to characterize the polyphenolic profile of the *Eragrostis tef* grain. Therefore, the phenolic compounds present in the two varieties were identified and quantified by reverse phase high performance liquid chromatography with double detection by diode spectrophotometry and mass spectrometry (HPLC-DAD-MS). The revised literature describes the polyphenols in *Eragrostis tef* as non-flavonoids. In contrast, in this study flavones have been identified, in particular, luteolin and apigenin derivatives. The number of flavones tentatively identified in this study was 10, almost all of them identified in this work for the first time.

Key words: *Eragrostis tef*; cereal; polyphenols; flavones; HPLC-MS.

PASTOR LOZANO, ALICIA; GARCÍA GONZÁLEZ, DAVID; MARTÍN SUÁREZ, ANA M.^a; ARDANUY ALBAJAR, RAMÓN; MACÍAS NÚÑEZ, JUAN FLORENCIO; CALVO HERNÁNDEZ, M.^a VICTORIA
DESIGN AND VALIDATION OF EQUATION FOR VANCOMYCIN INITIAL DOSING IN ELDERLY PATIENTS

FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 111-119

ABSTRACT: Elderly patients have unique characteristics that make dosing drugs a necessity in many cases, especially in those excreted by renal function, as in the case of vancomycin. HUGE value is a tool for differentiating the presence or absence of chronic kidney disease in patients older than 70 years. The objective was to obtain an equation based on the HUGE value to predict the initial dose of vancomycin in patients older than 70 years. The equation was designed retrospectively in 70 patients and it was validated in 40 patients in comparison with the PKS® method (Pharmacokinetic System, Abbott) based on creatinine clearance. The submitted equation, HUGE-VAN, was obtained by multiple linear regression. It is recommended to administer vancomycin every 12 hours except that HUGE is greater than 7.34 which is recommended once daily. The values obtained in the validation phase equalize or improve PKS® method. HUGE-VAN considers

multiple clinical data and not merely the estimated value of glomerular filtration rate. For this reason, HUGE-VAN is presented like a promising alternative for the vancomycin dosing in patients older than 70 years.

Key words: vancomycin; dosing; elderly; HUGE.

PRIETO ROCÍO; PARIENTE, MARÍA JESÚS

BENEFITS OF THE IMPLEMENTATION OF PERSONALISED MEDICATION DOSAGE SYSTEMS (PMDS) IN COMMUNITY PHARMACY; EL ENCINAR, OCTOBER 2016 – FEBRUARY 2017
FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 121-131

ABSTRACT: The lack of adherence to pharmacological treatment has been lately considered as a relevant public health issue worldwide, due to its harmful consequences, such as the increase in therapeutic failure and its associated health costs.

In order to solve this problem and to improve the adherence in the chronically poly-medicated population, the Personalised Medication Dosage systems become essential, so that the patient can take his/her medication, organized in weekly multidose blisters, at the community pharmacy.

The project consists of several stages: first, a study of the proportion, causes and factors which determines the lack of adherence among the population in El Encinar is carried out through the design of a survey. This survey is also used to select the most appropriate subjects to receive the medication in PMDS devices, which makes it possible to implement the service at the pharmacy for 4 months.

Throughout the procedure, all the relevant information is collected to finally determine and analyze the benefits that patients, pharmacists, pharmacies and health services obtain thanks to the PMDS, concluding that it is an useful tool to upscale adherence to treatments.

Key words: PMSD (Personalised Medication Dosage Systems); Adherence; Pharmaceutical Care; Blister.

BRIZ MARTÍN, MARÍA LUISA; ZARZUELO CASTAÑEDA, ARÁNZAZU; SÁNCHEZ ÁVILA, ADELA
DEVELOPMENT AND EVALUATION OF A 0,01% ATROPINE OPHTHALMIC FORMULATION
FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 133-142

ABSTRACT: Introduction: Topical use of low concentration atropine (0.01%) has proved to be the most effective treatment for controlling the progression of myopia in children. However, it is not commercialized as such and therefore the formulation of individualized drugs is an alternative to approach such treatment.

Objectives: Galenic development of a 0.01% atropine sulfate formula, stability study and validation of the analytical method for the quantification of atropine sulfate in elaborated ophthalmic solutions.

Material and Methods: Bibliographic study, development and elaboration of various formulas, controls and study of stability during two months at 25°C/60%RH and 5°C.

Discussion and Results: The analytical method has proved to be selective, linear, accurate both inter and intraday. The pH and osmolarity of the proposed formulations were not modified after two months in any of them; no statistically significant differences were observed either in the richness of atropine or the preservative during the stability study.

Conclusion: The results obtained recommend a formulation with phosphate buffer, since its pH is more similar to the physiological pH and, considering that it is a chronic use eye drops, it is advisable, and without preservative.

Key words: Atropine; Eye drop; Myopia; UPLC.

**Artículos
de investigación**

DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UNA ECUACIÓN PARA LA DOSIFICACIÓN INICIAL DE VANCOMICINA EN PACIENTES ANCIANOS

Design and Validation of Equation for Vancomycin Initial Dosing in Elderly Patients

Alicia PASTOR LOZANO¹; David GARCÍA GONZÁLEZ²; Ana M.^a MARTÍN SUÁREZ³; Ramón ARDANUY ALBAJAR⁴; Juan Florencio MACÍAS NÚÑEZ⁵; M.^a Victoria CALVO HERNÁNDEZ²

C/Mateo Seonae Sobral, N°28, 6ªA. 47017, Valladolid (España)¹.

Servicio de Farmacia Complejo Asistencial Universitario de Salamanca².

Departamento Ciencias Farmacéuticas, Universidad de Salamanca³.

Departamento de Estadística Facultad de Ciencias Universidad de Salamanca⁴.

Servicio de Nefrología Complejo Asistencial Universitario de Salamanca⁵.

Correo-e: aliciapastor@usal.es

RESUMEN: La población anciana precisa de un ajuste de dosis en la mayoría de fármacos, especialmente aquellos eliminados por excreción renal, como vancomicina. El valor HUGE permite diferenciar la presencia o ausencia de enfermedad renal crónica en mayores de 70 años. El objetivo de este estudio fue obtener una ecuación para la dosificación de vancomicina incorporando el valor HUGE como método predictivo de la dosis inicial de estos pacientes. La ecuación se diseñó en una primera fase con datos retrospectivos de 70 pacientes, seguida de una fase de validación retrospectiva con 40 pacientes, comparándose así la predicción de nuestra ecuación con el método PKS® basado en el aclaramiento de creatinina. Mediante regresión lineal múltiple se obtuvo la ecuación HUGE-VAN. Se recomienda administrar vancomicina cada 12 horas excepto si HUGE es mayor a 7,34 que se recomienda la administración una vez al día. Los parámetros obtenidos en la validación igualan o mejoran a los de PKS®. HUGE-VAN considera

múltiples factores de relevancia clínica y no sólo el aclaramiento estimado de creatinina, por lo que se presenta como una alternativa prometedora en la dosificación de vancomicina en mayores de 70 años.

Palabras clave: vancomicina; dosificación; anciano; HUGE.

ABSTRACT: Elderly patients have unique characteristics that make dosing drugs a necessity in many cases, especially in those excreted by renal function, as in the case of vancomycin. HUGE value is a tool for differentiating the presence or absence of chronic kidney disease in patients older than 70 years. The objective was to obtain an equation based on the HUGE value to predict the initial dose of vancomycin in patients older than 70 years. The equation was designed retrospectively in 70 patients and it was validated in 40 patients in comparison with the PKS® method (Pharmacokinetic System, Abbott) based on creatinine clearance. The submitted equation, HUGE-VAN, was obtained by multiple linear regression. It is recommended to administer vancomycin every 12 hours except that HUGE is greater than 7.34 which is recommended once daily. The values obtained in the validation phase equalize or improve PKS® method. HUGE-VAN considers multiple clinical data and not merely the estimated value of glomerular filtration rate. For this reason, HUGE-VAN is presented like a promising alternative for the vancomycin dosing in patients older than 70 years.

Key words: vancomycin; dosing; elderly; HUGE.

1. INTRODUCCIÓN

La vancomicina es un antibiótico glucopeptídico bactericida utilizado en el entorno hospitalario para el tratamiento de infecciones a nivel de pulmón, hueso, SNC, corazón y en caso de sepsis. Es activo frente a G+ (Staphylococcus aureus meticilin resistente (SAMR), enterococos y estreptococos) e inactivo frente a G- (Flórez *et al.*, 2008) (Aldaz *et al.*, 2011).

Sigue una farmacodinamia tiempo-dependiente y su eliminación es casi exclusivamente por filtración glomerular, pudiendo encontrarse en orina de forma inalterada más del 90% de la dosis (Flórez *et al.*, 2008) (Aldaz *et al.*, 2011).

La monitorización terapéutica de vancomicina está indicada en tratamientos intravenosos de más de cuatro días de duración. Se realiza con el objetivo de mantener las concentraciones plasmáticas dentro de un margen terapéutico estrecho

(10-40 µg/mL) y conseguir una relación Área Bajo la Curva/Concentración Mínima Inhibitoria > 400 mg.h/L. Esto permite garantizar el efecto terapéutico minimizando la nefrotoxicidad y ototoxicidad del tratamiento (Aldaz *et al.*, 2011).

Los pacientes geriátricos representan el 44,41% (INE, 2017) de los ingresos hospitalarios. A partir de los 70 años, experimentan una disminución de la filtración glomerular a un ritmo de 1,05 mL/min/año. Los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que experimentan junto con la alta comorbilidad y la gran variabilidad interindividual que presentan, justifica la necesidad de individualizar los regímenes posológicos según la función renal. Según un estudio de Guay DR *et al.* realizado en 288 pacientes hospitalizados, sin un ajuste de dosificación de vancomicina en pacientes geriátricos, se aumenta considerablemente el riesgo de nefrotoxicidad debido a la prolongación de la semivida ($t_{1/2}$) por la disminución de la función renal (Fernández de Gatta *et al.*, 2013; Turnheim, 2003; Barber *et al.*, 2016).

Hasta la fecha, las ecuaciones de estimación de función renal más conocidas y validadas en distintos grupos de población son Cockcroft-Gault (CG) y MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (Gómez, Cortés, 2009).

A pesar de que Cockcroft-Gault es una de las ecuaciones de elección, estudios recientes concluyen que podría infraestimar dicho filtrado de forma severa, concretamente en población anciana (Gómez, Cortés, 2009).

Por otro lado, la ecuación MDRD combina un conjunto de variables socio-demográficas, analíticas y nutricionales para la estimación de la función renal. (Fontseré *et al.*, 2007) Ambas fórmulas fueron comparadas en mayores de 65 años, la ecuación de CG obtuvo peores resultados que MDRD, considerándose a esta última como el nomograma de elección en la población anciana. Sin embargo, la fórmula MDRD no está suficientemente probada en mayores de 75 años, pacientes con seria comorbilidad o personas en situaciones extremas de peso, masa muscular o estado nutricional (Gómez et Cortés, 2009).

En contraposición a los métodos descritos basados en el valor de la creatinina sérica que pueden dar lugar a errores y recomendar dosis más altas de fármacos, existen fórmulas que no se basan en el cálculo de la tasa de filtrado glomerular para estimar la función renal. Es el caso del valor HUGE, basado en parámetros de fácil obtención clínica (hematocrito, urea y género). J. A. Alvarez-Gregori *et al.* muestran la mayor fiabilidad de HUGE en comparación con MDRD y CKD-EPI, especialmente en personas mayores de 70 años (Alvarez-Gregori *et al.*, 2011).

Por este motivo, en este estudio se valorará la posibilidad de introducir el valor HUGE para la predicción de dosificación de vancomicina en mayores de 70 años, en lugar de la utilización del aclaramiento de creatinina como único indicador de la función renal.

2. OBJETIVO

El objetivo del estudio consiste en el diseño y posterior validación de una ecuación que permita la dosificación de vancomicina en pacientes mayores de 70 años teniendo en cuenta el valor HUGE como método predictivo de la función renal del paciente.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La realización del estudio se llevó a cabo en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca con datos retrospectivos de pacientes a los que se les había monitorizado las concentraciones séricas de vancomicina (CSV) en el año 2015 como parte del control de su tratamiento. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes mayores de 70 años, con datos de CSV correspondientes al valor mínimo del intervalo de dosificación una vez alcanzado el estado de equilibrio (CSV_{min}^{ss}). Considerando como CSV_{min}^{ss} , las CSV obtenidas en la última hora del intervalo posológico y después de al menos 4 dosis.

Los datos recogidos fueron: sexo, edad, peso, talla, creatinina, urea, hemato-crito, albúmina e historia de dosificación. No se incluyeron los pacientes con las siguientes características: menos de 4 dosis de tratamiento, historia de dosificación incompleta. Tampoco se incluyeron pacientes con valores de HUGE > 12, dado que a partir de este valor el paciente presenta insuficiencia renal terminal, recomendándose una dosis mínima de vancomicina (20mg/kg después de cada diálisis).

Se dividió la población en dos grupos:

- Grupo 1 (n=72). Diseño de la ecuación.
- Grupo 2 (n=40). Validación de la ecuación.

En ambos grupos de población se tuvieron en cuenta los criterios de inclusión y exclusión definidos anteriormente.

Todas las muestras se determinaron mediante inmunoensayo de inhibición turbidimétrica en el analizador Architect i1000 (Abbott Diagnostics).

A. Diseño de la ecuación

A partir de los datos recogidos de los pacientes pertenecientes al Grupo 1, definidos anteriormente, se determinó el valor HUGE mediante la siguiente ecuación:

$$HUGE=2.51-(0,26 \times \text{hematocrito}) + (0,12 \times \text{urea}) + (1,38 \text{ si varón})$$

Su interpretación consiste en que cuando se obtienen valores HUGE positivos se considera que el paciente presenta insuficiencia renal crónica y cuando se obtienen valores negativos, no la presentan (Alvarez-Gregori *et al.*, 2011).

Mediante regresión lineal múltiple, se obtuvo la ecuación que relaciona: las CSV_{min}^{ss} observadas, las dosis de mantenimiento de vancomicina administradas, el valor HUGE, la creatinina, la edad, el peso y el Índice de Masa Corporal (IMC) de los pacientes. Dicha ecuación se denominó HUGE-VAN.

El número de administraciones de vancomicina al día, introducido en la fórmula, fue calculado a partir de regresión múltiple en función del valor HUGE.

B. Validación de la ecuación

La ecuación HUGE-VAN fue evaluada en los pacientes pertenecientes al Grupo 2.

Mediante el programa SPSS 21.0 se realizó un análisis estadístico comparativo de las CSV obtenidas en cada paciente con las respectivas concentraciones estimadas por nuestro modelo (HUGE-VAN) y por el programa Abbottbase Pharmacokinetic System, PKS.

Este sistema emplea los principios de farmacocinética para el diseño y adaptación de regímenes de dosificación, permitiendo la estimación Bayesiana de parámetros farmacocinéticos individuales (Lacarelle *et al.*, 1994).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los datos demográficos y clínicos de los 112 pacientes incluidos en el estudio quedan recogidos en la tabla 1.

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos de pacientes pertenecientes al estudio.

	Grupo 1 Diseño ecuación	Grupo 2 Validación ecuación
Pacientes (N.º)	72	40
Género (M/F)	42 (58,3%) ⁱ / 30 (41,7%)	23 (57,5%) / 17 (42,5%)
Edad (años)	80±6 (70-93) ⁱⁱ	78±7 (70-93)
Peso (kg)	70±12 (45-105)	69±14 (30-93)
Talla (cm)	165±8 (150-180)	162±9 (140-180)
Cr (mg/dL)	0,80±0,34 (0,21-1,89)	0,74±0,37 (0,18-1,83)
Urea (mg/dL)	39±22 (10-100)	39±24 (11-111)

Albúmina (g/dL)	2,6±0,5 (1,3-4,0)	2,9±0,7 (1,4-4,3)
Hematocrito (%)	32,2±4,8 (24,6-46,3)	32,5±5,3 (24,2-48,4)
Valor HUGE	-0,28±3,13 (-5,80-8,53)	-0,73±3,45 (-5,69-8,96)
Dosis diaria vancomicina (mg/día)	725±192 (400-1000)	800±211 (400-1000)
CSV _{min} (µg/mL)	14,75±5,7 (9,04-40,54)	16,99±6,1 (10,1-33,9)

ⁱ Representa el porcentaje correspondiente a la muestra.

ⁱⁱ Indica la mediana ± desviación estándar y el rango de estudio.

Abreviaturas: M: masculino; F: Femenino; Cr: creatinina sérica; CSV_{min}: Concentración mínima Sérica de Vancomicina.

A partir de los datos extraídos retrospectivamente del Grupo 1 se obtuvieron distintos modelos, entre los que se seleccionó la denominada ecuación HUGE-VAN, que se recoge a continuación:

$$\text{Dosis(mg)} = \frac{3919,17 \times \text{CSV}_{\text{ss}(\text{min})} \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}\right)}{1,42^{\text{Cr}} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}}\right) \times \text{IMC}^{0,91} \left(\frac{\text{Kg}}{\text{m}^2}\right) \times 1,05^{\text{HUGE}} \times \text{Edad}^{1,12} (\text{años}) \times 1,31^{\frac{\text{Admin}}{\text{día}}} \times \text{peso} (\text{Kg})}$$

Donde: CSV_{ss min}: concentración mínima sérica de vancomicina en estado de equilibrio; Cr (Creatinina Sérica); IMC = Peso (Kg)/Talla(m²); HUGE = 2,51 - (0,26 x H) + (0,12 x U) + (1,38 si varón); H: hematocrito (%); U: concentración sérica de urea (mg/dL); Admin/día: número de administraciones al día.

En ella se consideraron los siguientes parámetros: Concentración Mínima Sérica de Vancomicina una vez alcanzado el estado de equilibrio (CSV_{ss min}), niveles de creatinina sérica, valor IMC, valor HUGE determinado por la ecuación HUGE descrita anteriormente, edad y número de administraciones al día.

El número de administraciones al día se determinó en función del valor HUGE, para valores HUGE ≥ 7,34 se recomienda administrar cada 12 horas y si HUGE < 7,34 cada 24 horas.

Una vez seleccionada la ecuación, se procedió a su validación. Esta fase se realizó a partir de las concentraciones séricas de vancomicina recogidas en los pacientes pertenecientes al Grupo 2, y las estimadas por el PKS y por HUGE-VAN. Los datos de esta comparación quedan recogidos en la tabla 2.

Tabla 2. Comparación de los errores de predicción de las concentraciones de los pacientes del Grupo 2 obtenidos con la ecuación HUGE-VAN y con PKS.

Estadístico	Dif CPKS ⁽¹⁾	Dif HUGE-VAN
Media	-3,1182	-0,1245
Error Típico (Media)	1,1486	1,3313
IC(95%) L. Inf. ⁽²⁾	-5,4414	-2,8173
IC(95%) L. Sup. ⁽³⁾	-0,7951	2,5683
Varianza	52,767	70,894
Desviación típica	7,26406	8,41987
MCE ⁽⁴⁾	7,821	8,315
Mínimos	-18,33	-19,02
Máximos	15,44	20,49
EAMáx ⁽⁵⁾	18,33	20,49
EAMedio ⁽⁶⁾	6,08	6,22
Normalidad	SI	SI

Abreviaturas: PKS: Pharmacokinetic System⁽¹⁾; IC (95%) L. Inf⁽²⁾: intervalo de confianza del 95% límite inferior; IC (95%) L. Sup⁽³⁾: intervalo de confianza del 95% límite superior; MCE⁽⁴⁾: Media Cuadrática de los Errores; EAMáx⁽⁵⁾: Error Absoluto Máximo; EAMedio⁽⁶⁾: Error Absoluto Medio. Dif representa los errores de los modelos PKS y HUGE-VAN con la concentración obtenida; Dif=Concentración estimada – Concentración obtenida.

Al comparar ambos modelos, el CPKS (método PKS) con el propuesto (HUGE-VAN), lo primero que se observa es que CPKS tiende a calcular una concentración inferior a la obtenida (el error medio es – 3,1182, y el intervalo de confianza del 95% para la media de los errores es todo negativo, no contiene al 0), mientras que el nuevo modelo propuesto presenta unos errores con media prácticamente cero (– 0,1245, y el intervalo de confianza del 95% para la media de los errores contiene al 0).

Teniendo en cuenta los sesgos, la media cuadrática de los errores es de 7,821 para CPKS y 8.315 para el modelo propuesto, los máximos errores absolutos son de 18,33 para CPKS y 20,49 para el modelo propuesto, y los errores absolutos medios son 6,076 para CPKS y 6,217 para el modelo propuesto. Son valores muy similares para ambos métodos.

Dado que vancomicina es un antibiótico tiempo dependiente, la dosificación recomendada mediante HUGE-VAN sería administrar una dosis de choque de 25-30 mg/kg para obtener lo antes posible una CSV_{min}^{ss} dentro del margen tera-

péutico seguido de la dosis de mantenimiento calculada por HUGE-VAN. De esta forma se optimizarían las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del antibiótico (Flórez *et al.*, 2008).

5. CONCLUSIONES

La incorporación del valor HUGE en la ecuación para dosificar vancomicina (HUGE-VAN), nos permite diferenciar la presencia de una insuficiencia renal crónica con la de un filtrado glomerular menor de 60mL/min/1,73m² propio de pacientes geriátricos.

Los resultados obtenidos en el estudio nos muestran que mientras que el modelo PKS tiende a calcular una concentración inferior a la observada, el modelo propuesto en nuestra ecuación es más centrado y prácticamente con sesgo 0. Aunque los errores máximos y absolutos medios cometidos por el modelo propuesto son ligeramente superiores a los dados por PKS.

A pesar de que HUGE-VAN se puede presentar como una ecuación compleja y con multitud de variables, la creación de aplicaciones o programas informáticos puede permitir con facilidad el cálculo de la dosis de vancomicina deseada.

La fórmula HUGE-VAN se presenta como una alternativa prometedora en la dosificación de vancomicina de pacientes mayores de 70 años, siendo necesaria una posterior validación prospectiva de la ecuación.

El valor HUGE puede suponer un factor de predicción para la dosificación de fármacos que se eliminan por vía renal en mayores de 70 años como se observa en Vancomicina y Digoxina (Martin-Suarez *et al.*, 2016).

6. BIBLIOGRAFÍA

- Aldaz A. *et al.* Monitorización de la vancomicina. En: Benito García. Manual de Rotación del Residente por la Unidad de Farmacocinética Clínica. 1.^a ed. España: Luzán5; 2011. P. 89-100.
- Álvarez-Gregori JA, Robles NR, Mena C, Ardanuy R, Jauregui R, Macias-Nuñez JF. The value of a formula including haematocrit, blood urea and gender (HUGE) as a screening test for chronic renal insufficiency. *J Nutr Health Aging*. 2011 Jun;15(6):480-4.
- Barber KE., Bell AM., Stover KR., and Wagner JL. Intravenous Vancomycin Dosing in the Elderly: A Focus on Clinical Issues and Practical Application. *Drugs Aging*. 2016;33(12):845-854.
- Fernández de Gatta García MM, Martín Suárez A, Martínez Lanao J. Establecimiento de regímenes posológicos en poblaciones Especiales. En: Domenech J./Peraire C./Lanao JM. Tratado general de biofarmacia y farmacocinética. Vol. II. Madrid: Editorial Síntesis; 2013. Capítulo 10.

- Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 5th ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2008.
- Fontseré Baldellou N, Bonal i Bastons J, Romero González R. Methods for the estimation of the renal function. *Med Clin* 2007;129:513-8.
- Gómez Carracedo A, Baztán Cortés J. Renal function evaluation methods in the elderly: Reliability and clinical implications. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2009;44:266-72.
- INEbase. Ine.es [Internet]. Spain: Spanish Statistical Office; 2017 [actualizado 29 Nov 2016; citado 20 Feb 2017]. Available from: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176778&menu=ultiDatos&idp=1254735573175
- Lacarelle B, *et al.* Abbott PKS system: a new version for applied pharmacokinetics including Bayesian estimation. *Int J Biomed Comput.* 1994 Jun;36(1-2):127-30.
- Martin-Suarez A, García González D, Macías Núñez JF, Ardanuy Albajar R, Calvo Hernández MV. A new Method for Individualized Digoxin Dosing in Elderly Patients. *Drugs Aging.* 2016 Apr;33(4):277-84.
- Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp. Gerontol.* 2003 Aug;38(8):843-53.

NORMAS DE PRESENTACIÓN DE ORIGINALES

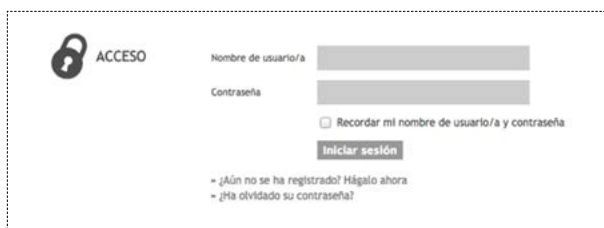
ENVÍOS EN LÍNEA A TRAVÉS DE «USAL REVISTAS»

Previamente habrá que estar registrado en FarmaJournal; si es así le pedirá el nombre de usuario/a y contraseña.

IR A INICIAR SESIÓN.

En caso contrario tendrá que registrarse:

IR A REGISTRO.



The image shows a login form titled 'ACCESO' with a padlock icon. It contains two input fields for 'Nombre de usuario/a' and 'Contraseña'. Below these fields is a checkbox labeled 'Recordar mi nombre de usuario/a y contraseña'. A 'Iniciar sesión' button is positioned below the checkbox. At the bottom of the form, there are two links: '- ¿Aún no se ha registrado? Hágalo ahora' and '- ¿Ha olvidado su contraseña?'.

LISTA PRELIMINAR PARA LA PREPARACIÓN DE ENVÍOS

Como parte del proceso de envíos, los autores/as están obligados a comprobar que su envío cumpla todos los elementos que se muestran a continuación. Se devolverán a los autores/as aquellos envíos que no cumplan estas directrices.

1. El envío no ha sido publicado previamente ni se ha sometido a consideración por ninguna otra revista (o se ha proporcionado una explicación al respecto en los Comentarios al editor/a).
2. El archivo de envío está en formato OpenOffice, Microsoft Word, RTF o WordPerfect.
3. Siempre que sea posible, se proporcionan direcciones URL para las referencias.
4. El texto tiene un interlineado sencillo, un tamaño fuente de 12 puntos, se utiliza cursiva en lugar de subrayado (excepto en las direcciones URL), y todas las ilustraciones, figuras y tablas se encuentran colocadas en los lugares del texto apropiados, en vez de al final.
5. El texto reúne las condiciones estilísticas y bibliográficas incluidas en Pautas para el autor/a, en Acerca de la revista.
6. En el caso de enviar el texto a la sección de evaluación por pares, se siguen las instrucciones incluidas en asegurar una evaluación anónima.

DECLARACIÓN DE PRIVACIDAD

Los nombres y las direcciones de correo electrónico introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines establecidos en ella y no se proporcionarán a terceros o para su uso con otros fines.

ÍNDICE

EDITORIAL

Antonio MURO, *Innovation in Pharmacy: Advances and Perspectives*..... 21-22

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Pablo ARENALES; María José GARCÍA SÁNCHEZ, *Bases farmacocinéticas de la monitorización de imatinib en pacientes oncológicos* 25-33

Andrés BLANCO CÁCERES; Ramona MATEOS, *Estudio epidemiológico de sobrepeso y obesidad en adolescentes*..... 35-56

Irene FLORES MORALES; Aránzazu ZARZUELO CASTAÑEDA, *Diseño, elaboración y control de un cosmético corporal para pieles con dermatitis* 57-66

Irene GALÁN; Paula GARCÍA-FRAILE; Raúl RIVAS, *Estudio de genes implicados en la formación de biofilms con potencial implicación en la patogenicidad bacteriana utilizando librerías de mutantes Tn5* 67-76

Sofía FRAILE OLEAGA; José Germán SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ; Jonás Samuel PÉREZ-BLANCO; María Victoria CALVO, *Diseño de un modelo poblacional para la monitorización farmacocinética de infliximab en enfermedad inflamatoria intestinal* 77-85

Marina GOROSTIOLA GONZÁLEZ; María José GARCÍA SÁNCHEZ; María Dolores SANTOS BUELGA, *Predicción «in silico» de la absorción de fármacos en pacientes celíacos* 87-97

Ana LÓPEZ PÉREZ; Susana GONZÁLEZ MANZANO, *Determinación de la composición fenólica del grano de eragrostis tef*..... 99-110

Alicia PASTOR LOZANO; David GARCÍA GONZÁLEZ; Ana M.^a MARTÍN SUÁREZ; Ramón ARDANUY ALBAJAR; Juan Florencio MACÍAS NÚÑEZ; M.^a Victoria CALVO HERNÁNDEZ, *Diseño y validación de una ecuación para la dosificación inicial de vancomicina en pacientes ancianos* 111-119

Rocío PRIETO; María Jesús PARIENTE, *Beneficios de la implantación de Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD) en oficina de farmacia; El Encinar, octubre 2016 - Febrero 2017* 121-131

María Luisa BRIZ MARTÍN; Aránzazu ZARZUELO CASTAÑEDA; Adela SÁNCHEZ ÁVILA; *Desarrollo y evaluación de una formulación oftálmica de atropina al 0,01%* 133-142

CONFERENCIAS DE LA ACADEMIA DE FARMACIA DE CASTILLA Y LEÓN

F. PÉREZ-LLAMAS; M. AVILÉS; J. F. LÓPEZ; J. C. BARAZA; S. ZAMORA, *Prevención del riesgo cardiovascular y metabólico en el adolescente* 145-150

M.^a Jesús MONTE RÍO, *Buscando el defecto genético en la enfermedad hepática: dos casos clínicos*..... 151-153